



全身过表达人*METRNL*基因小鼠模型的构建与验证

王雪莲, 郑斯莉, 李志勇, 罗亨宇, 缪朝玉

Construction and validation of a mouse model with systemic overexpression of human *METRNL* gene

WANG Xuelian, ZHENG Sili, LI Zhiyong, LUO Hengyu, MIAO Chaoyu

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202311014>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

小鼠心梗模型的建立与早期心电图评价

Establishment of mouse myocardial infarction model and early electrocardiogram assessment
药学实践与服务. 2020, 38(2): 115-119 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.202001011

小鼠Metrl单克隆抗体的制备及鉴定

Preparation and characterization of monoclonal antibodies against mouse Metrl
药学实践与服务. 2017, 35(2): 126-129,192 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.007

系统性红斑狼疮动物模型及其发病机制研究进展

Study on animal models and mechanisms of *systemic lupus erythematosus*
药学实践与服务. 2018, 36(6): 481-483,492 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.001

滚轮微针对人增生性瘢痕裸鼠中醋酸曲安奈德疗效的影响

The effect of triamcinolone acetonide delivered by microneedle roller on nude mouse model xenografted with human hypertrophic scar
药学实践与服务. 2019, 37(4): 342-347 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.011

HPLC法测定荷瘤小鼠血浆中华卟啉钠含量及药动学研究

Determination of sinoporphyrin sodium in tumor-bearing mouse plasma by HPLC method
药学实践与服务. 2017, 35(6): 508-511,558 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.007

慢性不可预见性温和应激致抑郁对大鼠肝脏转运多肽mRNA和蛋白表达的影响

Effects of chronic unpredicted mild stress induced depression on mRNA and protein expression of liver organic anion transporting polypeptides in rats
药学实践与服务. 2019, 37(2): 121-125 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.02.005



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

全身过表达人 *METRNL* 基因小鼠模型的构建与验证

王雪莲¹, 郑斯莉², 李志勇², 罗亨宇², 缪朝玉^{1,2} (1. 上海大学医学院, 上海 200444; 2. 海军军医大学药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 目的 构建全身过表达人 *METRNL* 基因的小鼠模型。方法 基于 Cre-loxP 系统利用 *Dppa3-Cre* 小鼠和实验室前期构建的人 *METRNL* 基因条件性过表达(*R26-LSL-METRNL*^{+/+})小鼠进行交配繁殖, 得到目标 *R26-L-METRNL*^{+/+}小鼠。将该目标小鼠进行基因型鉴定, 收集其血液及心、肝、脾、肺、肾、脑、白色脂肪和肌肉组织, 利用实时荧光定量 PCR 技术、蛋白免疫印迹实验和血清酶联免疫吸附实验, 考察人 *METRNL* 基因在小鼠的表达情况。结果 *R26-L-METRNL*^{+/+}小鼠的人 *METRNL* 在组织 mRNA 水平、组织蛋白水平和血液蛋白浓度方面都有显著表达, 远高于野生对照组小鼠。结论 全身过表达人 *METRNL* 基因的小鼠模型(*R26-L-METRNL*^{+/+}小鼠)构建成功。

[关键词] 分泌蛋白; 全身过表达; 小鼠

[文章编号] 2097-2024(2024)00-0001-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202311014

Construction and validation of a mouse model with systemic overexpression of human *METRNL* gene

WANG Xuelian¹, ZHENG Sili², LI Zhiyong², LUO Hengyu², MIAO Chaoyu^{1,2} (1. School of Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China; 2. Department of Pharmacology, Second Military Medical University / Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To generate mice with whole-body overexpression of human *METRNL* gene. **Methods** Based on Cre-loxP system, *Dppa3-Cre* mice were mated with *Rosa26-LSL-METRNL* knock-in mice (*R26-LSL-METRNL*^{+/+}) to generate *R26-L-METRNL*^{+/+} mice. The genotypes of the offsprings were identified, and tissues of the blood, heart, liver, spleen, lung, kidney, brain, white adipose and muscle were collected. The expression of human *METRNL* gene in mice was investigated by quantitative real-time PCR, western blot and enzyme linked immunosorbent assay. **Results** Compared with wild type control mice, human *METRNL* in *R26-L-METRNL*^{+/+} mice significantly expressed at both mRNA and protein levels in tissues, with abundant *METRNL* protein in blood. **Conclusion** The mouse model overexpressing human *METRNL* gene (*R26-L-METRNL*^{+/+} mouse) was successfully constructed.

[Key words] *METRNL*; systemic overexpression; mouse

METRNL (Meteorin-like) 是一个新发现的分泌蛋白, 为神经营养调节因子 Meteorin 的同源蛋白。2014年, 本实验室首次报道 *METRNL* 是一个新的脂肪因子, 由于其在皮下白色脂肪组织中表达很丰富, 故也称为 Subfatin^[1]。十年来, 我们对 *METRNL* 的功能进行了多方面的探索, 并不断扩展 *METRNL* 的研究工具与平台。我们的研究已发现, 该蛋白参

与调节机体多种病理生理过程, 比如: 脂肪细胞 *METRNL* 可促进白色脂肪分化、脂质代谢并抑制脂肪炎症, 从而抵抗高脂饮食诱导的胰岛素抵抗^[2]; 肠上皮细胞 *METRNL* 参与调节肠道抗菌肽的平衡^[3], 且肠道 *METRNL* 缺乏会加重溃疡性结肠炎^[4]; 此外, *METRNL* 促进小鼠皮肤创伤愈合^[5], 并能对抗 D-半乳糖诱导的衰老小鼠的认知功能障碍^[6]。最近, 我们新报道了血液 *METRNL* 的主要分泌来源是血管内皮细胞, 并发现内皮细胞 *METRNL* 对维持血管内皮正常功能和对抗动脉粥样硬化具有重要作用^[7]。在这些研究中, 我们构建了 *Metrn1* 基因的全身性和各种组织特异性的敲除小鼠, 以及多种双基因敲除小鼠, 并在体外细胞实验中充分利用 *METRNL* 重组蛋白探索相关治疗学意义。除了本

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(82030110, 82330117); 国家自然科学基金青年科学基金项目(82104165); 上海市青年科技英才扬帆计划(21YF1457600)

[作者简介] 王雪莲, 硕士研究生, 研究方向: 心脑血管药理学, Email: 649459125@qq.com

[通信作者] 缪朝玉, 教授, 博士生导师, 研究方向: 心脑血管药理学, Email: cymiao@smmu.edu.cn

实验室,全球其他多个实验室也展开了对 METRNL 的功能探索,并发现 METRNL 在能量代谢^[8-9]、炎症^[10-11]、心脏疾病^[12-13]等多种病理生理过程中发挥积极作用。

尽管目前有很多关于 METRNL 的研究结果提示,该蛋白具有非常好的临床治疗潜力,但有关整体 METRNL 治疗学探索不多,尤其是长期治疗研究几乎没有。主要原因之一是市场 METRNL 重组蛋白价格昂贵,而且我们前期研究结果发现:对 C57BL/6J 小鼠单次静脉注射 1.75 μg METRNL 重组蛋白后,血清 METRNL 在 15 min 后急剧升高 (226 ng/ml),接着在 4 h 内迅速下降约 90%,虽然在注射后 24 h 仍明显高于基础水平,但此时血中 METRNL 浓度已下降约 97%^[2]。因此,以重组蛋白给药方式在动物整体水平研究 METRNL 的治疗学作用,尤其是长期治疗学作用将产生巨大经济成本。另一方面,对于一些已经体现 METRNL 治疗潜力的疾病如动脉粥样硬化,疾病发展缓慢,短期给予 METRNL 重组蛋白很难起到治疗作用。

因此,本研究旨在构建一株长期稳定高表达 METRNL 的小鼠作为 METRNL 的治疗学研究工具,并对该小鼠高表达 METRNL 的情况进行验证。

1 材料与方法

1.1 实验试剂和仪器

鼠尾 DNA 提取试剂盒(CW2094S)购自北京康伟试剂生物科技有限公司;5 × PrimeScript RT Master Mix(Takara 公司);小鼠 Tubulin 抗体(AT819)

购自碧云天公司;山羊抗兔 IgG(ab175471)、山羊抗小鼠 IgG(ab216772)和 Anti-METRNL 抗体(ab235775)购自 Abcam 公司;通用型 RNA 提取试剂盒 II(AG21022)购自艾瑞克生物;Human Meteorin-like/METRNL DuoSet ELISA 试剂盒(DY7867-05)购自 R&D system 公司。

LightCycler96 实时荧光定量 PCR 仪(Roche 公司);TP600PCR 仪(Takara 公司);5200S 化学发光分析系统(Tanon 公司)。

1.2 实验动物

人 METRNL 基因条件性过表达(R26-LSL-METRNL^{+/+})小鼠为实验室前期构建所得。SPF 级 8 周龄 C57BL/6J 小鼠和 Dppa-Cre 小鼠购自上海南方模式生物技术有限公司。

所有实验小鼠均饲养在独立通气笼盒(Individual Ventilated Cages, IVC)系统中,温度(24±2)℃,相对湿度为 40%~60%,饲养期间笼盒内保持清洁,小鼠在笼内自由活动、进食及饮水,动物房内照明系统为自动控制(12 h 照明、12 h 黑暗)。动物实验标准均依照国家《实验动物护理使用卫生指南》,并经过海军军医大学大学医学研究伦理委员会批准指导。

1.3 实验方法

1.3.1 动物基因型鉴定

将剪刀消毒后剪取小鼠尾尖约 3 mm,剪碎,按照 DNA 提取试剂盒的说明书方法提取 DNA 之后,对目的基因进行 PCR 扩增,各引物序列如表 1。

表 1 PCR 扩增实验中的引物序列

基因名称	上游引物(5'→3')	下游引物(5'→3')
R26-WT	TCAGATTCTTTATAGGGGACACA	TAAAGGCCACTCAATGCTCACTAA
R26-L-METRNL	AAAGTCCCGAAAGGAGCTG	GAGGCTCCATCCAGCAAGTT
R26-Stop	GGGCAACGTGCTGGTTATTG	ACTTGCCCCTTGCTCCATAC
内参基因	TGGGTTGGGTGCTGTTTCATTGT	GATCCACCTGTCTCTGCCTTCC
Dppa-Cre	TGGGTTGGGTGCTGTTTCATTGT	GACCTTGCAATTCCTTTGGCGAGAG

将 PCR 产物进行 1.2% 琼脂糖凝胶电泳,上样量为每孔 6 μl,电泳条件为 100 V, 30 min,结束后进行拍照、分析。

1.3.2 小鼠取材

将小鼠称重后,腹腔注射 1% 戊巴比妥钠溶液(100 mg/kg),待小鼠处于深度麻醉后,打开其胸腔,自上下腔静脉汇合处缓慢抽取血液,并转移至 1.5 ml EP 管静置于室温。迅速剪取小鼠心、肝、脾、肺、肾、脑、白色脂肪和肌肉组织,放入组织冻

存管扔进液氮速冻,待取材结束后及时转入-80℃超低温冰箱储存。血液于室温静置 2 h 后离心:4℃,3000×g,15 min,分离血清,储存至-80℃超低温冰箱。

1.3.3 实时荧光定量 PCR 实验

使用 RNA 提取试剂盒提取组织 RNA,将得到的 RNA 进行浓度测定与吸光度测定后进行逆转录,得到 cDNA 用于实时荧光定量 PCR 实验,各引物序列如表 2。

表2 实时荧光定量PCR实验中的引物序列

基因名称	上游引物(5'—3')	下游引物(5'—3')
Human <i>METRNL</i>	ACCAGCGACTTCGTAATTCAC	CAGCTCCACGTCATGGGTG
Mouse <i>Gapdh</i>	GTATGACTCCACTCACGGCAA	GGTCTCGCTCCTGGAAGATG

1.3.4 蛋白免疫印迹实验

取适量组织至 2 ml 高速离心管,加入蛋白裂解液后,使用高通量匀浆仪匀浆 240 s。取出高速离心管,离心: 12 000 × g, 20 min。将上清液转移至另一干净 1.5 ml EP 管中,进行蛋白浓度测定,剩余样品加入 5 × 蛋白上样缓冲液, 97 °C 变性 10 min 得到蛋白样品。

使用 10% SDS-PAGE 凝胶进行电泳,电泳条件为: 150 V, 60 min。使用 PVDF 膜进行转膜,转膜条件为 100 V, 60 min。

转膜结束后,使用快速封闭液封闭 15 min,之后使用 1 × TBST 缓冲液洗膜, 5 min × 3 次。加入一抗(1 : 1 000 稀释) 4 °C 孵育过夜。次日去除一抗孵育液,使用 1 × TBST 缓冲液洗膜, 5 min × 3 次。加入二抗孵育液(1 : 2 000 稀释)常温孵育 1 h,用 1 × TBST 缓冲液洗去二抗, 5 min × 4 次,结束后即可进行扫膜。

1.3.5 血清酶联免疫吸附实验

使用酶联免疫吸附实验试剂盒 (Human Meteorin-like/METRNL DuoSet ELISA, DY7867-05) 测定小鼠血清中的 METRNL 水平,具体操作按照试剂盒说明书进行。

1.3.6 统计学分析

实验数据使用 GraphPad Prism 8.0 进行统计分析。两组间的比较使用双尾 *t* 检验, $P < 0.05$ 视为结果存在统计学意义。

2 结果

2.1 全身过表达人 *METRNL* 基因小鼠的构建和基因型鉴定

本研究基于前期构建好的人 *METRNL* 基因条件性过表达小鼠(简称为 *R26-LSL-METRNL*^{+/+}小鼠)和 Cre-LoxP 技术,最终获得全身过表达人 *METRNL* 基因小鼠(简称为 *R26-L-METRNL*^{+/+}小鼠),具体构建策略如图 1 所示。

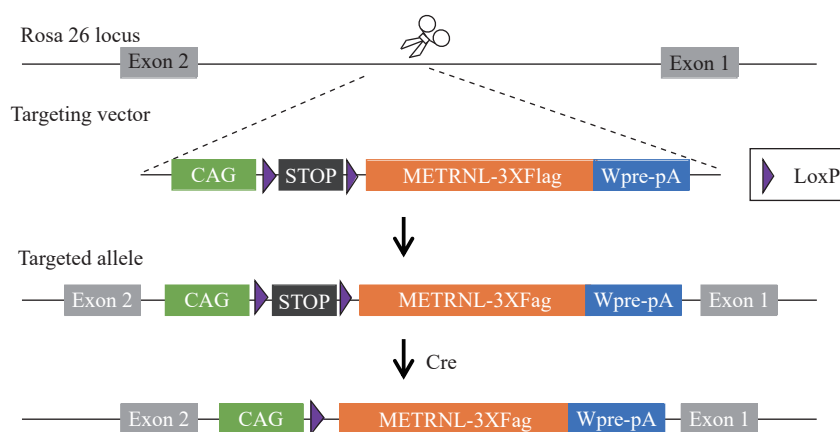


图1 全身过表达人 *METRNL* 基因小鼠的构建策略

R26-LSL-METRNL^{+/+}小鼠是前期通过 CRISPR/Cas9 基因编辑技术构建而成,即在其中一个 *Rosa26* 基因位点定点插入了 *CAG-LoxP-Stop-LoxP-METRNL-3XFlag-Wpre-pA* 表达框,且该表达框的终止密码子 *Stop* 两侧插有同向 *LoxP* 位点,可基于 Cre-loxP 系统在 Cre 酶的作用下,将 *LoxP* 位点之间的序列切除,只留下一个 *LoxP* 位点,最终达到人 *METRNL* 基因过表达的目的。在该小鼠的名称“*R26-LSL-METRNL*^{+/+}”中,“+”表示有外源基因表达框的插入,“-”表示无外源基因表达框插入。

Dppa3-Cre 小鼠是由 *Dppa3* 基因启动子介导 Cre 重组酶在全身表达的工具鼠,将 *R26-LSL-METRNL*^{+/+}小鼠和 *Dppa3-Cre* 小鼠杂交,可获得 *R26-L-METRNL*^{+/+}小鼠,具体繁殖方法如图 2 所示,其中,野生对照小鼠简称为 *R26-WT*,表示在 *Rosa26* 位点没有外源人 *METRNL* 基因表达框的插入。

在繁殖过程中进行基因型鉴定时,需确认外源人 *METRNL* 基因表达框、终止密码子 *Stop* 和 *Dppa3-Cre* 基因的存在情况。采用相应基因上下游引物分别进行鼠尾基因型鉴定,外源性表达框阳性条带

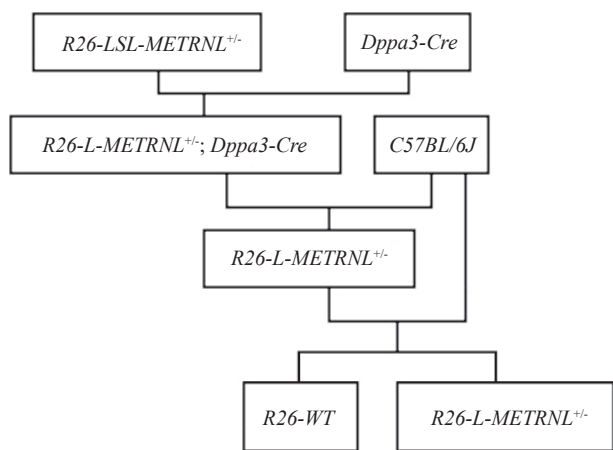


图2 全身过表达人 METRNL 基因小鼠的培育流程

为 699 bp, 对应野生型序列条带为 996 bp, 终止密码子 Stop 阳性条带为 408 bp, Cre 基因阳性条带为 100 bp。如图 3 所示, 泳道 1 为 R26-LSL-METRNL^{+/-} 小鼠, 泳道 2 为 R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠, 泳道 3 为 R26-WT 小鼠, 泳道 4 为 R26-L-METRNL^{+/-}Cre 小鼠, 泳道 5 为 R26-WT;Cre 小鼠。

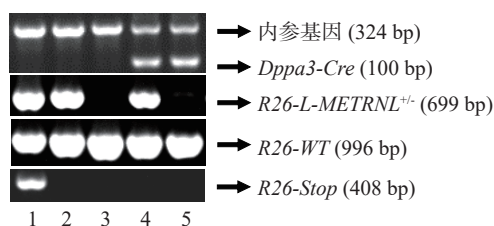


图3 DNA 电泳条带图

2.2 R26-L-METRNL^{+/-}小鼠各组织人METRNL mRNA 表达

为验证 R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠是否存在人 METRNL 基因过表达, 本研究首先利用实时荧光定量 PCR 技术检测了该小鼠各组织中人 METRNL mRNA 的表达情况。如图 4 所示, 分别以各组织的 R26-WT 小鼠人 METRNL mRNA 表达量为 1, 肝、脾、肺、肾、白色脂肪和脑组织的相对表达量分别为 102207.0、4267.1、131914.3、42757.9、

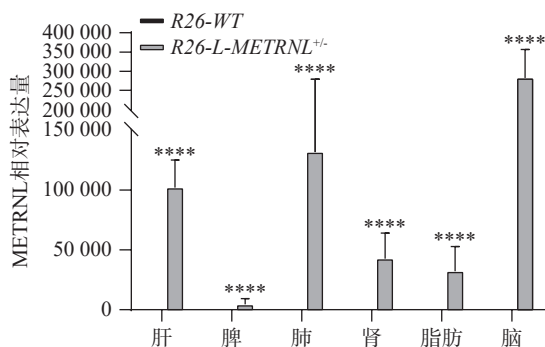


图4 R26-L-METRNL^{+/-}小鼠各组织的 METRNL mRNA 相对表达量 (n=5~6, $\bar{x} \pm s$)

32386.3 和 282779.7。该结果说明, R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠在组织 mRNA 水平上实现了人 METRNL 基因过表达。

2.3 R26-L-METRNL^{+/-}小鼠各组织人 METRNL 蛋白表达

接着, 本研究提取各组织的蛋白, 使用蛋白免疫印迹实验方法验证 R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠各组织中人 METRNL 蛋白表达情况。在该实验中, 所用 METRNL 抗体可同时抗人和小鼠的 METRNL 蛋白。如图 5 所示, METRNL 蛋白在 R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠的心、肝、脾、肺和肌肉组织中的含量明显高于 R26-WT 小鼠, 而在肾组织中 METRNL 抗体的结合效果不佳, 且并未发现两组小鼠肾 METRNL 蛋白存在明显差异。该结果提示, R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠在组织蛋白水平上实现了人 METRNL 基因过表达。

2.4 R26-L-METRNL^{+/-}小鼠血清中人 METRNL 蛋白水平

由于 METRNL 为分泌性蛋白, 本研究最后使用 ELISA 方法测定 R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠及其对照小鼠血清中人 METRNL 蛋白水平。如图 6 所示, 可成功检测到 R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠血液中的 人 METRNL, 浓度在 1100.3-1579.3 pg/ml, 而在 R26-WT 小鼠血液中检测不到人 METRNL。该结果说明, R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠的血液中存在大量人 METRNL 蛋白, 提示 R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠实现了人 METRNL 基因过表达。

3 讨论和总结

本研究利用 Dppa-Cre 小鼠和实验室前期构建的 R26-LSL-METRNL^{+/-} 小鼠进行杂交繁殖, 最终获得全身过表达人 METRNL 基因的小鼠, 即 R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠。该小鼠与 R26-LSL-METRNL^{+/-} 小鼠都在 Rosa26 基因位点含有外源性基因表达框, 不同的是在 R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠外源表达框中的终止密码子 Stop 被 Cre 酶成功切除, 因此 R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠可实现全身细胞过表达人 METRNL。

本研究从 mRNA 水平、组织蛋白水平和血清蛋白水平考察了 R26-L-METRNL^{+/-} 小鼠过表达 METRNL 的情况。由于该小鼠插入的外源 METRNL 基因是人 METRNL 基因, 因此在进行实时荧光定量 PCR 实验时, 使用的是人 METRNL 引物和小鼠 Gapdh 引物。类似地, 在 ELISA 实验中, 使用的是检测人 METRNL 的试剂盒。由于没有特异性抗人的 METRNL 抗体, 因此在蛋白免疫印迹实验中使

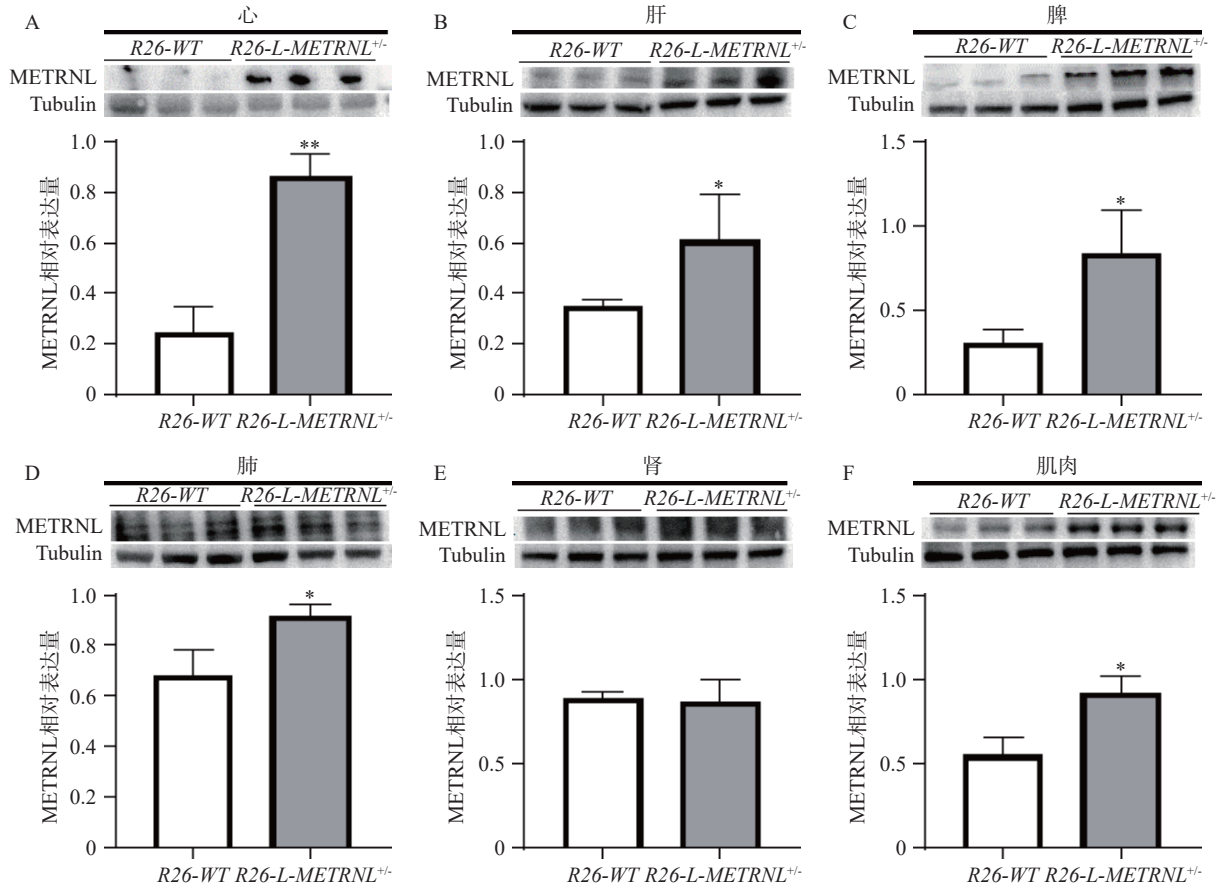


图5 R26-L-METRNL^{+/-}小鼠各组织的METRNL蛋白表达情况

A.心脏组织; B.肝组织; C.脾组织; D.肺组织; E.肾组织; F.肌肉组织; n=3, ($\bar{x} \pm s$), *P<0.05

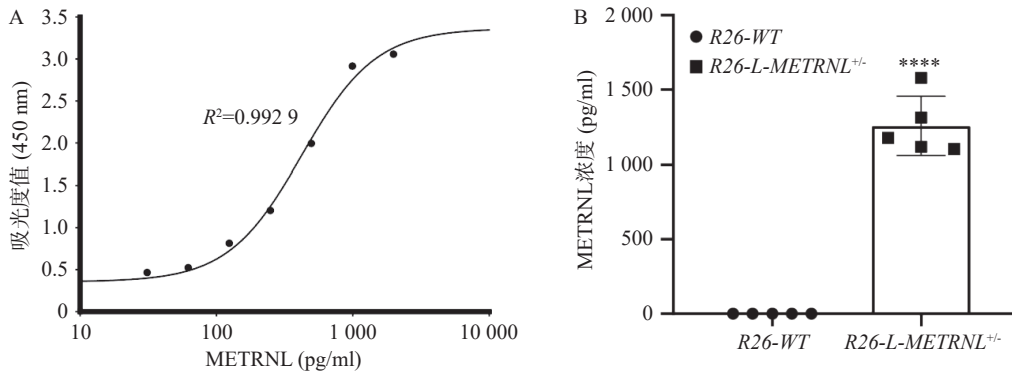


图6 R26-L-METRNL^{+/-}小鼠及其对照小鼠的血清METRNL蛋白水平 (n=5, $\bar{x} \pm s$)

用的是可同时抗人和小鼠的METRNL抗体,而内参使用的是抗鼠的Tubulin抗体。本研究结果显示,R26-L-METRNL^{+/-}小鼠的各组织存在人METRNL mRNA高表达,虽然各组织的表达量有所波动,但都比R26-L-WT小鼠的表达量高几千倍甚至是数十万倍。在蛋白免疫印迹实验中,结果显示在R26-L-METRNL^{+/-}小鼠的心、肝、脾、肺、肌肉组织存在明显升高的METRNL蛋白水平,但该实验中检测的METRNL蛋白量升高倍数不多,可能与使用的METRNL抗体可以同时抗人和小鼠的METRNL

有关。另外,我们也注意到两组小鼠肾组织的METRNL蛋白水平并没有明显差异,并且两组条带都非常微弱,为确证实验结果,我们进行了重复实验,得出相同结果。我们分析可能是因为该METRNL抗体对肾组织蛋白的亲合力不是很高,导致检测出的蛋白绝对量都太低而使两组之间很难出现差异。在血清水平,本研究结果提示R26-L-METRNL^{+/-}小鼠的血液中存在大量人METRNL蛋白,而R26-L-WT小鼠血中检测不到该蛋白,说明R26-L-METRNL^{+/-}小鼠成功过表达人METRNL,并

可以成功分泌至血液中。同时,该实验提示,本研究所使用的人 METRNL ELISA 试剂盒特异性比较好,可以清晰区别人和鼠来源的 METRNL 蛋白。

在小鼠培育过程当中,尚未发现 *R26-L-METRNL*^{+/-} 小鼠和同窝对照 WT 小鼠在体重、形态等方面有何差异。根据图 2 中 *R26-L-METRNL*^{+/-} 小鼠的培育方式,采用 *R26-L-METRNL*^{+/-} 小鼠与 C57BL/6J 小鼠杂交进行扩大繁殖和保种,基于孟德尔遗传定律,后代鼠中 *R26-L-METRNL*^{+/-} 小鼠理论得率为 50%,但实际中,我们发现该小鼠的得率仅仅为 15% 左右,远低于理论值。这一现象非常有趣,因为此前本实验室构建过多种基因工程动物模型,均没有发现类似偏离孟德尔遗传定律的现象,而这一现象是否与 METRNL 蛋白的全身性过表达有关,值得我们进一步去研究。

【参考文献】

- [1] LI Z Y, ZHENG S L, WANG P, et al. Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(4): 344-354.
- [2] LI Z Y, SONG J, ZHENG S L, et al. Adipocyte metrn1 antagonizes insulin resistance through PPAR γ signaling[J]. *Diabetes*, 2015, 64(12): 4011-4022.
- [3] LI Z Y, FAN M B, ZHANG S L, et al. Intestinal Metrn1 released into the gut lumen acts as a local regulator for gut antimicrobial peptides[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(11): 1458-1466.
- [4] ZHANG S L, LI Z Y, WANG D S, et al. Aggravated ulcerative colitis caused by intestinal Metrn1 deficiency is associated with reduced autophagy in epithelial cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(6): 763-770.
- [5] XU T Y, QING S L, ZHAO J X, et al. Metrn1 deficiency retards skin wound healing in mice by inhibiting AKT/eNOS signaling and angiogenesis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(9): 1790-1800.
- [6] HONG C, WANG Z, ZHENG S L, et al. Metrn1 regulates cognitive dysfunction and hippocampal BDNF levels in D-galactose-induced aging mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(4): 741-751.
- [7] ZHENG S L, LI Z Y, SONG J, et al. Endothelial METRNL determines circulating METRNL level and maintains endothelial function against atherosclerosis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(4): 1568-1587.
- [8] AMANO Y, NONAKA Y, TAKEDA R, et al. Effects of electrical stimulation-induced resistance exercise training on white and brown adipose tissues and plasma meteorin-like concentration in rats[J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(16): e14540.
- [9] RAO R R, LONG J Z, WHITE J P, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis[J]. *Cell*, 2014, 157(6): 1279-1291.
- [10] USHACH I, ARREVILLAGA-BONI G, HELLER G N, et al. Meteorin-like/meteorin- β is a novel immunoregulatory cytokine associated with inflammation[J]. *J Immunol*, 2018, 201(12): 3669-3676.
- [11] JUNG T W, LEE S H, KIM H C, et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(9): 1-11.
- [12] REBOLL M R, KLEDE S, TAFT M H, et al. Meteorin-like promotes heart repair through endothelial KIT receptor tyrosine kinase[J]. *Science*, 2022, 376(6599): 1343-1347.
- [13] LU Q B, DING Y, LIU Y, et al. Metrn1 ameliorates diabetic cardiomyopathy via inactivation of cGAS/STING signaling dependent on LKB1/AMPK/ULK1-mediated autophagy[J]. *J Adv Res*, 2023, 51: 161-179.

[收稿日期] 2023-11-08 [修回日期] 2024-02-17

[本文编辑] 陈盛新